РЕГУЛИРОВАНИЕ НАУЧНОЙ, ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

THE REGULATION OF SCIENTIFIC, EDUCATIONAL AND INNOVATIVE ACTIVITIES

УДК 576.5 DOI: 10.33873/1996-9953.2019.14-1.42-69

Перспективы практической реализации основных направлений исследований в области регенеративной медицины и клеточных технологий

Г. Н. Зюзьков
НИИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ,
г. Томск, Россия, zgn@pharmso.ru

Введение. В статье представлены результаты аналитических работ по выявлению наиболее перспективных в отношении практической реализации в здравоохранении направлений в области регенеративной медицины и клеточных технологий.
Методы исследования. Выполнен анализ литературы, в том числе библиографических публикационных наборов в SciVal Spotlight компании Elsevier (SciVal) (за 2012–2017 гг.). Проведена обработка, агрегация и структуризация источников рыночной аналитики (Gartner, Forrester, Markets and Markets, Research and Markets).
Результаты исследования. Определены наиболее активно развивающиеся научные тематики и с учетом существующих знаний в данной междисциплинарной области науки, социально-экономических факторов и потенциала законодательно-правовой базы впервые дана объективная оценка возможности получения на их основе практического результата для широкого использования в сфере медицинских услуг. Выявлено наличие непреодолимых в среднесрочном периоде барьеров, в первую очередь фактологического (научно-теоретического) характера, для масштабного клинического применения биомедицинских клеточных продуктов в регенеративной медицине и онкологии.
Заключение. Наиболее значимыми (с точки зрения потенциального вклада в реальный сектор экономики в средне- и долгосрочном периоде) направлениями исследований и разработок следует считать тематики, связанные с фармакологической стратегией регенеративной медицины, а также разработкой в рамках использования тканеинженерных технологий бесклеточных до этапа имплантации в организм конструкций/матриксов. Данное обстоятельство необходимо учитывать при разработке новых и корректировке существующих государственных программ реализации Национального проекта «Наука». При стратегическом планирова нии инфраструктурного, финансового

и прочих видов обеспечения исследований в области регенеративной медицины и клеточных технологий целесообразно распределение основных фондов в пользу выявленных наиболее перспективных научных направлений.

Ключевые слова:
регенеративная медицина, клеточные технологии, тканевые технологии, стволовые клетки, фармакология, биомедицинские клеточные продукты, SciVal

The Foresight for Practical Realization of Research in Regenerative Medicine and Cell Technologies

G. N. Zyuz'kov
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, National Research Medical Center, Tomsk, Russia, zgn@pharmso.ru

Introduction. The purpose of this article is to identify the most promising with regard to practical implementation trends in the field of regenerative medicine and cell technologies.
Methods. The article presents the analysis of literature, including bibliographic publication sets (2012–2017) of the SciVal Spotlight (Elsevier), as well as the results of machining, aggregation and structuring of market intelligence databases (Gartner, Forrester, Markets and Markets, Research and Markets).
Results and Discussion. The most actively developing scientific topics are revealed. Taking into account the existing knowledge in this interdisciplinary field of science, socio-economic factors and the potential of the legal base, an objective assessment of the possibility to obtain practical results for wide use in medical services is given for the first time. The author identifies insurmountable in the medium term barriers for large-scale clinical application of different biomedical cell products in regenerative medicine and oncology.
Coclusion. It is concluded that the most significant (in terms of potential contribution to the real sector of the economy in the medium and long term) areas of research and development should be considered the topics related to pharmacological strategy of regenerative medicine and the development of decellularized matrices within the use of tissue engineering technology.
These findings must be taken into account when developing new and adjusting existing state programs for realization of the national project Science. When strategic planning of infrastructural, financial and other kinds of support of the research in the field of regenerative medicine and cell technologies it is reasonable to allocate fixed assets in favor of the identified most promising research areas.

Keywords:
regenerative medicine, cell technologies, tissue technologies, stem cells, pharmacology, biomedical cell products, SciVal

Введение

Механизмами действия существующих лекарственных средств в подавляющем большинстве случаев являются защита либо модуляция функций сохранившихся в условиях патологии зрелых клеточных элементов[1]. Однако данная концепция медикаментозного вмешательства в ряде случаев оказывается несостоятельной[2] [1]. Имеющиеся препараты зачастую оказываются не только не способными полностью восстанавливать морфофункциональное состояние органа, но и предупреждать развитие прогредиентного характера (усугубление) течения патологического процесса [2]. Кроме того, не могут вызывать удовлетворение в большом количестве случаев результаты химиотерапевтических (с помощью цитостатиков) и радиационных методов терапии онкологических заболеваний [3]. В связи с этим актуальной представляется разработка принципиально новых подходов к терапии различных заболеваний дегенеративного и неопластического (опухолевого) характера.

Бурное развитие науки в области клеточных технологий в последние десятилетия позволило осуществить значительный «прорыв» в понимании биологии поли(мульти)потентных клеток-предшественников организма – стволовых клеток (СК) – и открыло возможность развития нового направления в лечении многих заболеваний – клеточной терапии[3–4].

Научные исследования в области регенеративной медицины и клеточных технологий являются одним из наиболее активно развивающихся направлений биологии и медицины. Данные изыскания имеют приоритетное значение как для понимания основополагающих аспектов физиологии и патофизиологии, так и для разработки «прорывных» технологий, в первую очередь медицинского назначения.

В качестве основных направлений исследований и разработок приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии», способных обеспечить получение практического результата для здравоохранения, по характеру потенциальных технологий создания средств

---

[1] Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 15-е изд. М. : Новая Волна, 2008. 1206 с.

[2] Там же.

[3] Бабаева А. Г. Регенерация: факты и перспективы. М. : Изд-во РАМН, 2009. 336 с.

[4] Методические рекомендации по изучению специфической активности средств для регенеративной медицины / А. М. Дыгай [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. М. : Гриф и К, 2013. С. 776–787.

терапии заболеваний целесообразно выделять следующие тематические блоки (разделы):

1) технологии клеточной терапии и биомедицинские клеточные продукты (БМКП);

2) фармакологическая стратегия (фармакологические технологии) регенеративной медицины;

3) тканеинженерные технологии и конструкции;

4) клеточные технологии в онкологии.

Методы исследования

Выполнен анализ литературы, в том числе библиографических публикационных наборов в SciVal Spotlight компании Elsevier (SciVal) (за 2012–2017 гг.), для каждого тематического направления с целью определения перечня «формализованных ключевых фраз» («облака тегов»), характеризующихся устойчиво растущим трендом в заданном публикационном периоде. На основе выявленного перечня «формализованных ключевых фраз» генерировался список равнорелевантных тем, признанных «выдающимися» в мировом научном сообществе («Prominence topic» по SciVal), который анализировался на соответствие приоритету и ранжировался по «Prominence percentile». Прогноз объемов рынка и их сегментов выполнен ИСИЭЗ ВШЭ.

Проведена обработка, агрегация и структуризация источников рыночной аналитики (таких как Gartner, Forrester, Markets and Markets, Research and Markets). Анализ массивов данных включал обзоры рынков, новостные материалы экономической, научно-технологической и иной направленности с целью оценки качественных и количественных параметров перспективных рынков продуктов и (или) услуг, развитие которых может быть обеспечено при реализации проектов по научно-технологическим направлениям в рамках области приоритета.

Результаты и дискуссия

«Технологии клеточной терапии и БМКП» представляют собой применение «собственно» клеточной терапии – клеточных трансплантаций. На сегодняшний день существуют различные подходы получения аутологичных (в том числе из пуповинной крови), аллогенных и эмбриональных прогениторных клеток, содержащих в своем составе как мультипотентные клетки-предшественники (способные давать начало разным типам клеток), так и детерминированные (ограниченные по возможности развития) прекурсоры[5] [1]. В настоящее время

[5] Методические рекомендации по изучению специфической активности средств для регенеративной медицины / А. М. Дыгай [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. М. : Гриф и К, 2013. С. 776–787.

активно развиваются различные направления получения клеточных линий с использованием технологий редактирования генома (ТРГ).

Вместе с тем существуют другие подходы индукции плюрипотентности [6–7]:

– пересадка ядер, взятых из соматических клеток, в оплодотворенную яйцеклетку, из которой предварительно удалено ядро;
– слияние соматических клеток с плюрипотентными СК;
– модификация соматической клетки, вызывающая ее превращение в СК, с помощью различных генетических и белковых факторов (микроРНК, синтетической самореплицирующейся полицистронной РНК и др.).

В настоящее время, в основном в экспериментах на животных, разрабатывается огромное количество методов «собственно» клеточной терапии для различных заболеваний: диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, глазных болезней, заболеваний центральной нервной системы, инфекционных патологий и др., а также для использования в стоматологии и косметологии[6]. Однако существуют значительные сложности в использовании данных подходов в клинических условиях, в первую очередь из-за нерешенности биологических проблем [1–2]. Согласно современным представлениям, организм животных обладает уникальным свойством ограничивать количество делений клеток с высоким пролиферативным потенциалом. В оптимальных условиях данное обстоятельство закономерно приводит к потере дочерними клетками возможности безграничного размножения и позволяет избежать их опухолевой трансформации. Механизмы, ограничивающие число делений, зачастую оказываются несостоятельными в отношении экзогенных (вводимых извне) СК, что при их введении может обусловливать туморогенность (развитие опухолей)[7] [8–9].

Кроме того, при трансплантациях СК известны осложнения иммунного характера, в том числе связанные с развитием реакции «трансплантат против хозяина» [10–11]. В настоящее время отсутствуют технологии, позволяющие быть абсолютно уверенным в миграции СК в орган, нуждающийся во вмешательстве, а также технологии обеспечения развития трансплантированных клеток в элементы, которые соответствуют поврежденным тканям. Кроме того, известно, что культивирование клеточного материала, которое используют для получения необходимого для трансплантации (достаточного для эффективного применения) количества СК, зачастую сопровождается

---

[6] Регенеративная биология и медицина. Кн. III. Клеточные технологии в клинической медицине / А. М. Дыгай [и др.]. Омск : Омская областная типография, 2017. 344 с.

[7] Методические рекомендации по изучению специфической активности средств для регенеративной медицины / А. М. Дыгай [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. М. : Гриф и К, 2013. С. 776–787.

опухолевой трансформацией и появлением практически всех видов мутаций (хромосомных аберраций, точечных мутаций и др.) в клеточных элементах [8].

Подтверждением важности работ в данном направлении являются результаты исследований, выполненных с использованием аналитического сервиса SciVal Spotlight (SciVal) компании Elsevier. Полученные данные указывают, что за последние 5 лет одной из наиболее выдающихся (по версии Scopus) тематик приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии» являются исследования осложнений и побочных эффектов, в том числе опухолевой трансформации, трансплантируемых клеточных элементов (уникальные идентификационные номера тем SciVal T.20511, T.2853, T.8539, T.9734) (таблица 1). Более того, существует убедительное доказательство, характеризующее потерю актуальности трансплантаций СК, в первую очередь эмбриональных (взятых от эмбриона) СК, заключающееся в резком снижении за период 2012–2016 гг. интереса научного сообщества к изучению биологии эмбриональных и соматических (взрослого организма) СК (данные SciVal) – направлениям, которым в 2000-х гг. придавалось огромное значение. Процент публикаций, посвященных изучению данных вопросов за указанное время, снизился на 21,1 %, и 29,5 % (по запросам «Adult Stem Cells» и «Embryonic Stem Cells» соответственно).

Существуют также другие обстоятельства, препятствующие считать возможным (по крайней мере, в среднесрочной перспективе) масштабное практическое использование БМКП. Одним из них является низкий уровень законодательного обеспечения их потенциального клинического исследования, регистрации и производства. Несмотря на существование 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», имеется необходимость разработки ряда подзаконных актов, регламентирующих, в первую очередь, порядок и степень изучения безопасности БМКП (канцерогенность!) в каждом конкретном случае и адекватность процедуры трансляции результатов доклинических исследований (на животных – БМКП на основе клеточного материала экспериментальных животных) в клинические условия (исследования на здоровых добровольцах, пациентах с заболеваниями – БМКП на основе клеточного материала человека). Отсутствует доказательная научно-теоретическая база адекватности доклинических исследований на экспериментальных животных биомедицинского клеточного продукта, определенного настоящим законом в качестве продукта из клеточного материала человека. Важным препятствием являются существующие сведения о необходимости высокой персонификации БМКП (продукты на основе аутологичных клеток) для их эффективности, что делает их производство, особенно с применением технологий редактирования генома, чрезвычайно дорогостоящим и приемлемым (даже в долгосрочной перспективе) лишь для очень ограниченного контингента.

Таблица 1. Топ-20 выдающихся направлений (тематик) исследований области приоритета в регенеративной медицине
Table 1. Top 20 prominence research areas (topics) in regenerative medicine

№	Название тематики (оригинал SciVal) / Topic (original SciVal)	Уникальный идентификационный номер темы SciVal / Identification number of the topic (SciVal)	Перцентиль / Prominence percentile
1	Hydrogels; Tissue Engineering; PEG hydrogels	T.3938	99,783
2	Induced Pluripotent Stem Cells; Cells; Reprogramming Efficiency	T.997	99,629
3	Extracellular Matrix; Tissue Engineering; ECM Scaffolds	T.7574	99,419
4	MicroRNAs; Alzheimer Disease; Neuronal Differentiation	T.7146	99,386
5	Scaffolds; Tissue Engineering; Polycaprolactone PCL	T.2862	99,282
6	Grafts; Tissue engineering; Tissue-Engineered Vascular	T.5437	98,602
7	Mesenchymal Stromal Cells; Neoplasms; Cells	T.9734	98,576
8	MicroRNAs; Mesenchymal Stromal Cells; Osteoblast Differentiation	T.17594	98,547
9	Induced Pluripotent Stem Cells; Stem Cells; Oxidative Phosphorylation	T.36844	97,878
10	Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Graft vs Host Disease; Haploidentical Hematopoietic	T.20511	96,405
11	Hydrogels; Tissue Engineering; Peroxidase HRP	T.32594	96,253
12	Graft vs Host Disease; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Acute Graft-Versus-Host	T.2853	96,153
13	Mesenchymal Stromal Cells; Umbilical Cord; Cord-Derived Mesenchymal	T.12815	94,45
14	Amnion; Mesenchymal Stromal Cells; Amnion Epithelial	T.11995	94,255
15	Graft vs Host Disease; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Chronic Graft-Versus-Host	T.8539	94,002

№	Название тематики (оригинал SciVal) / Topic (original SciVal)	Уникальный идентификационный номер темы SciVal / Identification number of the topic (SciVal)	Перцентиль / Prominence percentile
16	Bioactivity; Tissue Engineering; Hybrid materials	T.61772	93,081
17	Mesenchymal Stromal Cells; Cell Aging; Vitro Expansion	T.24429	93,001
18	Bioreactors; Tissue Engineering; Perfusion Bioreactor	T.11671	90,289
19	Tissue Engineering; Adipose Tissue; Human Adipose	T.29804	90,253
20	Trachea; Tissue Engineering; Tracheal Defects	T.16977	86,535

Источник: https://www.scival.com
Source: https://www.scival.com

Кроме того, на отсутствие значительной перспективы масштабного практического использования БМКП в клинических условиях являются результаты рыночной аналитики в отношении «Рынка медицинских услуг с использованием биомедицинских клеточных продуктов (БМКП)» (таблица 2). Анализ данных показал, что среднегодовой объем рынка «Терапия стволовыми клетками» (Stem Cell Therapy) в ближайшие годы может составлять всего 145,8 млн долл. Для сравнения: аналогичный показатель в отношении раздела фармакологии «Drug Delivery Technology» прогнозируется в размере 1 669 400,0 млн долл.

Вместе с тем с середины XX в. существует вид клеточных трансплантаций (терапия СК), эффективность и целесообразность проведения которых не вызывает сомнений, – это трансплантация костного мозга и/или гемопоэтических СК периферической крови[8]. При этом вводимые клетки представляют собой не что иное как персонализированный донорский либо аутологичный (полученный от самого пациента) БМКП. Данный метод применяется при ряде самостоятельных заболеваний системы крови и при подавлении кроветворения ятрогенного генеза (развивающихся в ходе химиотерапии злокачественных новообразований)[9] [12–13].

---

[8] Гематология // Национальное руководство / Под ред. О. А. Рукавицына. М. : ООО «ГЭОТАР-Медиа», 2015. 768 с.

[9] Там же.

Таблица 2. Рыночная таксономия с оценкой объемов рынков в рамках области приоритета
Table 2. Market taxonomy with the assessment of market volumes within the priority area

Сектор / Sector	Рынок / Market	Объем рынка, млн долл. / Market volume, mln. $.
Biotechnology	Stem Cell Therapy	145,8
Biotechnology	Stem Cell Banking	3 960,0
Biotechnology	Stem Cell Assay	1 363,3
Biotechnology	Regenerative Medicine	38 700,0
Biotechnology	Cell Sorting	247,4
Biotechnology	Cancer Immunotherapy	119 390,0
Medical Devices	Drug Delivery Technology	1 669 400,0

Источник: составлено автором по материалам SciVal. URL: https://www.scival.com
Source: made by the author using SciVal data. URL: https://www.scival.com

Однако следует учитывать, что показанием для данной процедуры являются исключительно угрожающие жизни состояния, и данное обстоятельство делает возможным идти на риск развития тяжелых осложнений, характерных для трансплантации СК. Кроме того, эффективность данного вида клеточной терапии во многом зависит не только от антигенной совместимости донорского материала, но и от результата предварительной иммуносупрессивной терапии (подавление иммунитета для предотвращения гибели трансплантированных клеток), представляющей собой, по сути, критическое патологическое состояние организма. Обозначенные факты, отражающие ключевые принципы и критерии целесообразности и потенциальной эффективности проведения трансплантаций гемопоэтических СК, безусловно, должны рассматриваться даже при теоретической оценке возможности клеточной терапии любых других заболеваний какими бы то ни было типами СК. При этом очевидно, что перспектива той же иммуносупрессивной терапии у пациентов, например, с патологией сердечно-сосудистой системы, выглядит неприемлемой по ряду объективных обстоятельств.

Неотъемлемой частью подавляющего большинства разрабатываемых технологий получения БМКП является создание различных методов клонирования, культивирования клеточного материала и прочих манипуляций с клетками. Данные этапы в ряде случаев являются не только фрагментом обозначенного направления, но и самостоятельными разделами, способными давать конкретные практические результаты. При этом следует говорить о создании практических «инструментов» для решения различных фундаментальных и прикладных задач биологии и медицины, которые не отражают технологии получения БМКП как таковые. В частности, речь идет о разработке

методов изучения биологии прогениторных клеток, патогенеза заболеваний, подходов перепрограммирования развития клеток и др., а также тест-систем для оценки эффектов потенциальных лекарственных средств (кандидатов) для регенеративной медицины, оцениваемых в значительно большем финансовом исчислении, чем терапия БМКП «Stem Cell Therapy» (таблица 2).

ТРГ также имеют несомненную фундаментальную значимость и могут представлять собой этап получения терапевтических БМКП. В настоящее время наиболее часто используют ТРГ на основе определенных ферментативных систем (CRISPR/Cas9, TALEN-белков, цинк-зависимых нуклеаз и др.) [14–16]. В перспективе предполагается, что подобные ТРГ могут быть востребованы в репродуктивной медицине (при коррекции нарушений генома эмбриона) и, возможно, в качестве генной терапии наследственных заболеваний. При этом исходя из анализа метаданных, выполненного с использованием системы SciVal, два направления из топ-20 наиболее выдающихся тем в последние годы относятся именно к этому разделу исследований (уникальные идентификационные номера тем SciVal T.997 и T.36844) (таблица 1). В то же время следует учитывать, что перспективы масштабного терапевтического использования БМКП, полученных с помощью технологии редактирования генома, в среднесрочном периоде отсутствуют. Более того, они выглядят неопределенно и при горизонте прогнозирования в 20–30 лет.

Отсутствие возможности практического применения трансплантаций СК, помимо всего прочего, определяется тем, что трансплантируемые СК в подавляющем большинстве случаев не способны к делению и развитию в необходимые клеточные элементы в организме реципиента. Так, мезенхимальные (мультипотентные) СК сохраняют свою жизнеспособность после введения всего несколько суток, а затем погибают [17–19]. Терапевтические эффекты при этом реализуются за счет выработки факторов регуляции физиологических функций (цитокинов, гормоноподобных веществ и др.). При этом гибель родоначальных элементов является следствием утраты «иммунологической привилегированности» аллогенных СК после трансплантации в результате появления на них антигенов (чужеродных белков) главного комплекса гистосовместимости (HLA) при взаимодействии с клетками системы иммунного надзора организма [19–21]. При этом также следует понимать, что подобные трансплантации оказывают значительную иммунологическую нагрузку (состояние системы иммунитета, способное вызвать сбои в ее работе) на организм.

Доказательства терапевтических эффектов клеточных трансплантаций за счет секретируемых факторов клетками до момента их гибели нашло развитие в виде разработки одного из подходов «Фармакологической стратегии регенеративной медицины» [1; 22] – технологий получения внутриклеточных структур, содержащих продукты жизнедеятельности СК и клеток-регуляторов их функций для регенератив-

ной медицины. Ведутся работы по получению наиболее эффективных внутриклеточных компонентов, продуктов жизнедеятельности клеток и клеточных органелл для реализации указанного подхода [21; 23–24].

Важным элементом работ в этом направлении является поиск возможности стандартизации данных биомедицинских продуктов. Кроме того, любые субклеточные структуры (производные жизнедеятельности клеток) содержат совокупность различных физиологических регуляторов, по сути, фармакологических веществ. При этом многие из них могут обладать и нежелательными эффектами, в том числе канцерогенным (ряд раннедействующих факторов роста) и/или потенцирующим рост опухолей действием [1]. Таким образом, данный подход предлагает использовать фармакологически активные вещества природного происхождения, доставляемые в организм в биологической мембране (мембраны субклеточных структур – лишь средства доставки действующих веществ). Однако при этом он противоречит современным требованиям фармакологии и фармации: «лекарственное средство – одно активное вещество – одна мишень»[10] и изначально несет высокие риски тяжелых побочных эффектов и осложнений.

«Фармакологическая стратегия регенеративной медицины», основанная на принципе стимуляции эндогенных стволовых клеток путем подражания деятельности естественных регуляторных систем с помощью аналогов эндогенных регуляторов функций, была предложена в НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ (ранее – НИИ фармакологии СО РАМН). По данным аналитического сервиса SciVal, указанное научное направление (имеющее отечественный приоритет) представляет собой один из наиболее интенсивно развивающихся и перспективных «Мировых кластеров с отличительными компетенциями»[11] [25].

Поиск решения задач регенеративной медицины в рамках фармакологической стратегии ведется путем разработки технологий фармакологической регуляции функциями регенераторно-компетентных клеток, под которыми подразумевают не только различные типы клеток-предшественников, но и зрелые клетки-регуляторы тканей, которые опосредованно определяют течение репаративных процессов[12].

Исходя из химической структуры, происхождения и механизмов действия потенциальных фармакологических регуляторов процессов регенерации тканей, целесообразно выделять три направления «Фармакологической стратегии регенеративной медицины».

---

[10] Нанотехнологии в фармакологии / А. М. Дыгай [и др.]. М. : Изд-во РАМН, 2011. 136 с.

[11] Куракова Н. Г., Цветкова Л. А., Арефьев П. Г. Новые инструменты анализа и прогнозирования исследовательских стратегий в глобальной науке // Науковедческие исследования : сб. науч. тр. М. : ИНИОН РАН, 2012. С. 81–83.

[12] Бабаева А. Г. Регенерация: факты и перспективы. М. : Изд-во РАМН, 2009. 336 с.

1. Разработка лекарственных средств на основе генно-инженерных аналогов цитокинов (особых физиологически активных белков) либо других регуляторов функций клеток-предшественников.

Данное направление широко используется в мировой фармацевтической промышленности. Однако существующие разработки ограничены исключительно рынком гемостимуляторов и иммуномодуляторов[13]. Средств, эффективно стимулирующих функции прогениторных клеток, для терапии других заболеваний дегенеративного характера не существует. В то же время к этой группе препаратов так же относятся существующие на рынке некоторые психостимуляторы, ноотропы, хондропротекторы с метаболическим действием на основе комплексов биологически активных веществ животного происхождения[14]. Данные продукты являются недостаточно эффективными лекарственными средствами (кортексин, церебролизин, актовегин, румалон и пр.). Более того, считается, что в ряде случаев их терапевтическая активность не соответствует критериям доказательной медицины.

Рядом крупнейших мировых фармацевтических производителей на протяжении более 20 лет безуспешно ведется доклиническая разработка церебропротекторных средств (средств для терапии заболеваний мозга) на основе цитокинов. Неудачи данных разработок связаны с физико-химическими и биологическими недостатками, которыми обладают все цитокины: плейотропность (влияние на разные клетки), полифункциональность (способность вызывать разные изменения), иммуногенность (способность вызывать иммунный ответ – тяжелые аллергические реакции), невозможность проникновения в ЦНС и перорального приема (внутрь), хотя именно данный путь введения является наиболее комплаентным в регенеративной медицине, так как предполагается длительное, многократно повторяющимися курсами, введение фармакологического агента. Ведутся работы по поиску решений обозначенных проблем[15–16]. Существуют также фармацевтические (технологичные) и экономические сложности создания подобных средств, связанные с применением при их производстве геномных технологий [1]. В связи с этим аналоги ростовых факторов не могут рассматриваться в качестве оптимальных кандидатов в средства для регенеративной медицины.

2. Разработка лекарственных средств на основе синтетических веществ либо соединений растительного происхождения, способных взаимодействовать с рецепторами или другими поверхностными регуляторными клеточными структурами СК.

На сегодняшний день существует зарегистрированный препарат, который соответствует всем критериям данной группы средств в обла-

[13] Гематология // Национальное руководство / Под ред. О. А. Рукавицына. М. : ООО «ГЭОТАР-Медиа», 2015. 768 с.

[14] Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 15-е изд. М. : Новая Волна, 2008. 1206 с.

[15] Там же.

[16] Нанотехнологии в фармакологии / А. М. Дыгай [и др.]. М. : Изд-во РАМН, 2011. 136 с.

сти приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии», – таргетный гемостимулятор элтромбопаг («Револед», ГлазгоСмитКляйн – GlaxoSmithKline plc, Великобритания) [26]. Указанное низкомолекулярное синтетическое вещество воздействует на рецептор к тромбопоэтину (основному регулятору продукции тромбоцитов – клеток крови, играющих ключевую роль в остановке кровотечений). При этом элтромбопаг лишен ряда принципиально важных недостатков, нативного и генноинженерного тромбопоэтина.

Примером реализации данного направления «Фармакологической стратегии регенеративной медицины» в других областях медицины являются пока не воплощенные в виде зарегистрированных препаратов, но весьма впечатляющие разработки низкомолекулярных миметиков (функциональных аналогов) некоторых нейротрофных факторов (регуляторов функций, в том числе СК головного мозга). В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова проводятся доклинические исследования миметиков фактора роста нервов и нейротрофического фактора мозга в качестве средств для неврологической практики [27]. В НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга получены убедительные данные о перспективности разработки для этих целей средства на основе алкалоида растительного происхождения Z77 (функционального аналога регулятора СК головного мозга – фактора роста фибробластов) [28–29].

Кроме того, к данной категории продуктов могут быть отнесены существующие препараты фармакологической группы «Репаранты и ренегеранты» – средства с ранозаживляющей активностью. Несмотря на то что данные средства являются низкоэффективными, исследования и разработки в данном направлении следует считать, безусловно, перспективными, так как они способны дать результат в виде новых высокоэффективных средств, в том числе не обладающих недостатками, свойственными продуктам первой группы.

3. Разработка лекарственных средств на основе модуляторов (ингибиторов либо активаторов) активности отдельных внутриклеточных сигнальных молекул, участвующих в функционировании регенераторно-компетентных клеток (клеток-предшественников и элементов микроокружения).

Данное направление представляет собой направление таргетной (избирательной) терапии в регенеративной медицине – «Стратегию фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках», запатентованную в 2016 г. [22]. Указанная концепция предполагает использование в качестве мишеней фармакологического воздействия отдельных звеньев внутриклеточного каскада сигнальной трансдукции (молекул, передающих регуляторный стимул друг от друга на геном клетки) [1].

На моделях различных заболеваний (повреждения кожи, цирроз печени, ишемический инсульт, нарушение кроветворения, сахарный диабет) продемонстрирована принципиальная возможность использования фармакологических веществ – модификаторов (как активаторов, так и ингибиторов) активности внутриклеточных сигнальных

молекул в СК тканей, пораженных патологическим процессом, в качестве средств, стимулирующих регенерацию [22].

В настоящее время многими зарубежными научными коллективами активно ведутся исследования внутриклеточного сигналинга (путей передачи сигнала в клетке) в различных клеточных типах. Полученные данные при этом рассматриваются как научно-теоретическая основа использования его отдельных звеньев в качестве потенциальных мишеней фармакологического воздействия. Исследования в данной области проводятся преимущественно с целью создания противоопухолевых и иммуномодулирующих лекарственных средств [30–31]. Более того, парадигма создания высокоселективных (таргетных) лекарственных средств уже сегодня подтвердила свою высокую практическую значимость. В клинической онкологии все большую популярность приобретают выпускаемые ведущими зарубежными фармацевтическими компаниями цитостатические препараты на основе ингибиторов различных сигнальных молекул (Гливек – Gleevec; Иресса – Iressa; Селуметиниб – Selumetinib; Иматиниб – Imatinib и др.).

При этом следует учитывать, что селективность действия потенциальных препаратов с регенеративной активностью – модификаторов активности сигнальных молекул в отношении различных тканей – может определяться в том числе за счет воздействия на отдельные изоформы, типы и подтипы сигнальных белков, которые встречаются преимущественно в их клетках (т. е. обладают тканеспецифичностью) [32–33].

Существуют практические доказательства возможности избирательного воздействия на ткани путем модификации экспрессии/активности отдельных сигнальных молекул. Ярким примером могут служить препараты-ингибиторы фосфодиэстеразы цАМФ (ФДЭ). В частности, известные селективные ингибиторы ФДЭ-3: пентоксифиллин, цилостазол – средства, обладающие антиагрегантым, гемореологическим и другими свойствами, улучшающими микроциркуляцию, а основным фармакологическим действием милринона является положительный кардиотонический (иннотропный) эффект. Ингибиторы ФДЭ-4: рофлумиласт (Roflumilast) и циломиласт (Cilomilast) реализуют свои терапевтические эффекты за счет противовоспалительного влияния в легочной ткани, в то время как апремиласт (Apremilast) – средство для лечения псориаза. При этом в настоящее время не существует однозначного ответа, чем именно обусловлена избирательность действия различных ингибиторов ФДЭ [34].

Указанная лекарственная селективность является чрезвычайно важной в различных клинических ситуациях и соответствует критериям персонализированной медицины (при которой учитываются все индивидуальные особенности конкретного пациента).

В целом в рамках «Фармакологической стратегии регенеративной медицины» для практического применения результатов в клинике актив но ведутся изыскания и изучение новых фармакологически активных веществ природного и синтетического происхождения, получен-

ных в том числе с использованием геномных, постгеномных, био- и нанотехнологий, стимулирующих функции СК и регенерацию тканей.

Вместе с тем следует отметить, что согласно проведенным с помощью SciVal аналитическим исследованиям, указанное направление по количеству публикаций значительно уступает остальным трем разделам данной области приоритета. Однако активность его развития оценить за исследуемый период (2012–2016 гг.) невозможно, так как оно возникло в задаваемый при запросе в ходе настоящего исследования в SciVal временной период. Абсолютно новым разделом является стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках [22]. В связи с этим факт относительно небольшого количества публикаций по данной теме не может являться объективным отражением ее перспективности. На начальном этапе любое принципиально новое научное направление имеет в подавляющем большинстве случаев минимальный интерес научного сообщества: требуется время, чтобы оценить его научную и практическую значимость.

Важнейшим фактором, обеспечивающим возможность получения практического результата посредством реализации «Фармакологической стратегии регенеративной медицины» и создания в рамках нее потребительской продукции массового спроса является наличие качественной нормативно-правовой базы для создания лекарственных средств (61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также другие нормативные акты, регламентирующие доклиническое и клиническое исследование, регистрацию и производство лекарственных препаратов, в том числе перспективные нормативы ЕврАзЭС (Таможенного союза), соответствующие протоколам Организации экономического сотрудничества и развития (OECD(ОЭСР)). Кроме того, известно, что подавляющее большинство достижений медицины, в том числе по уровню их влияния на качество и продолжительность жизни населения, связано именно с развитием фармакологии и фармации. Таким образом, наиболее эффективными затратами в области медицины, безусловно, следует считать расходы финансовых и других ресурсов на разработку новых фармакологических подходов терапии заболеваний.

Третьим важным разделом приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии» является направление «Тканеинженерные технологии и конструкции». Тканеинженерные конструкции представляют собой биомедицинский клеточный либо бесклеточный продукт, который состоит из биосовместимого материала и вспомотельных веществ с клетками либо без таковых [35–36]. В настоящее время активно ведутся разработки биоэквиваленов кожи, сосудов, фрагментов костей (суставов), трахеи, мочеиспускательного канала и других органов и тканей [35–37]. Бесклеточные продукты (скаффолды) могут относиться к тканеинженерным конструкциям лишь в том случае, если они после имплантации в организм служат адекватным каркасом (матриксом) для мигрирующих в них клеток. Термин «биосовместимый материал» в данном контексте означает материал природного или синтетического происхождения,

не вызывающий клеточного или тканевого ответа; это могут быть биосовместимые полимеры (полилактат и полиглюконат, коллаген), металлы (титан, платина, золото) и др. При этом «заселение» клетками матрикса представляет собой актуальную проблему. Важную роль при колонизации (заселении) играют свойства поверхности скаффолда.

Анализ библиометрических данных международных аналитических систем свидетельствует о том, что среди топ-20 выдающихся (по версии Scopus) направлений «Регенеративная медицина и клеточные технологии», относящихся к регенеративной медицине, половина входит в раздел «Тканеинженерные технологии и конструкции» (уникальные идентификационные номера тем SciVal T.3938, T.7574, T.2862, T.5437, T.32594, T.61772, T.24429, T.11671, T.29804, T.16977) (таблица 1). Указанный факт, безусловно, дополнительно указывает на высокий запрос общества на продукцию, которая может быть создана посредством реализации настоящего направления. Однако в данном случае, как и в разделе «Технологии клеточной терапии и БМКП», значительным препятствием возможного влияния на развитие области приоритета может явиться недостаточный уровень законодательного обеспечения клинических исследований, регистрации и производства подобных продуктов, что, в свою очередь, связано с нерешенностью ряда научных задач. В то же время использование бесклеточных тканеинженерных конструкций (служащих матриксом для «заселения» клеток после имплантации каркасов), а также возможность локального (ограниченного по распространенности/несистемного) применения изначально содержащих клетки материалов определяют более высокую перспективу оказания значимого влияния на развитие приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии» в обозримом периоде по сравнению с таковой у продукции в рамках реализации «Технологий клеточной терапии и БМКП».

Широко исследуется возможность применения клеточных технологий в онкологии. Учитывая специфику патогенеза опухолевых заболеваний, применение клеточной терапии при лечении злокачественных новообразований целесообразно выделять в отдельный раздел.

В настоящее время в данной области изучается возможность использования в качестве иммунокорректоров различных типов клеток иммунной системы (NK-клетки, цитотоксичные Т-лимфоциты и др.), в том числе генетически модифицированных, а также плюрипотентных СК [38–40]. Однако более интенсивно разрабатываются подходы к созданию противораковых вакцин. Противоопухолевая вакцинотерапия представляет собой метод активной специфической иммунотерапии, основанный на использовании опухолевых антигенов (белков, характерных для опухоли). Особенностью действия противоопухолевых вакцин является индукция иммунного ответа, направленного на элиминацию (гибель и удаление) опухолевых клеток[17] [41].

[17] Регенеративная биология и медицина. Кн. III. Клеточные технологии в клинической медицине / А. М. Дыгай [и др.]. Омск : Омская областная типография, 2017. 344 с.

В настоящее время в эксперименте и в клинических исследованиях изучают вакцины, созданные на основе костномозговых дендритных и других особых иммунных клеток с использованием различных опухоль-специфичных антигенов [41–42]. Наиболее часто схема получения вакцины состоит в выделении дендритных клеток (особых иммунных клеток) из организма со злокачественным новообразованием и обеспечении их взаимодействия с опухолевыми антигенами (белками), в результате которого происходит выработка веществ, способных элинимировать раковые клетки. Однако феномен толерантности (устойчивости) опухоли к иммунному ответу часто обуславливает низкую эффективность онковакцин. Имеющиеся в совокупности в этой области науки данные свидетельствует либо о низкой перспективности данного подхода в принципе, либо о необходимости качественно иного взгляда на решение проблем иммунотерапии злокачественных новообразований [43].

В 2010 г. Американской ассоциацией по контролю за медикаментами и пищевыми продуктами (FDA) была одобрена терапевтическая вакцина Sipuleucel-T (Provenge®) для рака простаты [44]. Указанное средство не является лекарственным препаратом – «вакциной» в традиционном понимании, а представляет собой медицинскую технологию создания персонифицированного БМКП (зарегистрировано не средство, а технология получения продукта). Данный БМКП является аутологичной вакциной (в составе содержатся клетки конкретного пациента), изготовление которой в промышленных масштабах, как и любого другого персонифицированного БМКП, невозможно. Указанное обстоятельство, наряду с высокой стоимостью производства подобных онковакцин и немногочисленности мировых исследовательских центров, способных к этому, а также нерешенность ряда биологических проблем (связанных, в первую очередь, с опухолевой прогрессией и постоянным образованием новых клонов опухолевых клеток, ускользающих от действия вакцин, активных в отношении конкретных вновь сменяемых клеток), делает масштабное практическое использование данной продукции в клинике практически невозможным (по крайней мере, в среднесрочной перспективе).

В результате анализа данного направления с помощью SciVal было выявлено, что темы, относящиеся к нему (уникальные номера направлений SciVal T.49523 и T.85307) по индексу «Prominence percentile», имеют значения ниже критического перцентиля (75) для высокого ранга (таблица 3). Таким образом, по результатам библиометрических исследований, иммунотерапия опухолей с помощью клеточных технологий также не попадают в разряд наиболее выдающихся направлений. Оно существенно уступает по индексу «Prominence percentile» выдающимся направлениям не только регенеративной медицины, но и онкологии.

Таблица 3. Топ-20 выдающихся направлений (тематик) исследований области приоритета в онкологии
Table 3. Top 20 prominence research areas (topics) in oncology

№	Название тематики / Topic (SciVal)	Уникальный идентификационный номер темы / Identification number of the topic (SciVal)	Перцентиль / Prominence percentile
1	MicroRNAs; Neoplasms; CRC patients	T.1853	99,691
2	Epithelial-Mesenchymal Transition; Cadherins; Epithelial-to-Mesenchymal Transition	T.1572	99,649
3	MicroRNAs; Carcinoma, Hepatocellular; HCC cells	T.8027	99,25
4	MicroRNAs; Prostatic Neoplasms; Cancer PCa	T.17592	98,317
5	Beta Catenin; Wnt Signaling Pathway; destruction complex	T.1837	97,568
6	MicroRNAs; Neoplasms; Tumor Suppressor	T.22420	97,442
7	MicroRNAs; Leukemia, Myeloid, Acute; Lymphoblastic Leukemia	T.20170	96,55
8	T-Lymphocytes, Regulatory; Neoplasms; Tumor Microenvironment	T.8158	96,589
9	MicroRNAs; Osteosarcoma; OS cell	T.32137	96,252
10	Cadherins; Adherens Junctions; Cell-Cell Junctions	T.6552	95,834
11	MicroRNAs; Apoptosis Regulatory Proteins; Programmed Cell	T.23309	95,047
12	MicroRNAs; RNA-Binding Proteins; Cancer Stem	T.23268	95,149
13	Inhibitor of Apoptosis Proteins; Apoptosis; X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein	T.6269	94,663
14	MicroRNAs; Cells; Cell Growth	T.49264	93,473
15	Wnt Signaling Pathway; Beta Catenin; Synaptic Plasticity	T.28159	90,61
16	Triterpenes; Apoptosis; Cancer Cells	T.40906	89,814
17	Flavonoids; Apoptosis; Cancer Cell	T.43819	88,498
18	Cadherins; Catenins; Cell-Cell Adhesion	T.4292	87,911
19	Stomach Neoplasms; Cadherins; Cancer HDGC	T.22583	86,38
20	Wnt Signaling Pathway; Ceta Catenin; Hematopoietic Stem Cells	T.33363	86,668

Источник: составлено автором по материалам SciVal. URL: https://www.scival.com
Source: made by the author using SciVal data. URL: https://www.scival.com

Получение эффекта от разработки клеточных технологий в онкологии, как минимум в среднесрочной перспективе, представляется менее вероятным, чем достижение требуемого результата посредством развития онкоиммунофармакологии (за счет лекарственных средств, модулирующих функции клеток системы иммунного надзора, активно участвующих в развитии опухолевого процесса).

В последнее время активно разрабатываются таргетные онкоиммунофармакологические средства, вещества, способные избирательно восстанавливать и/или стимулировать онколитические функции собственных иммунных клеток организма. Одно из подобных средств – блокатор рецепторов, угнетающих функции Т-клеток (особые клетки иммунитета) Ипилимумаб (Ipilimumab), а второе – Ниволумаб (Nivolumab) – блокатор рецепторов их программируемой смерти. Таким образом, происходит активация иммунного противоопухолевого ответа за счет собственных резервов организма [45] (механизм действия данного препарата представляет собой реализацию подхода к терапии онкологических заболеваний, удостоенного Нобелевской премии в области физиологии и медицины в 2018 г.).

Заключение

В целом наиболее значимыми (в первую очередь, с точки зрения потенциального вклада в реальный сектор экономики в средне- и долгосрочной перспективе) направлениями исследований и разработок, технологиями и необходимыми к решению научными задачами в области приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии» следует считать:

1) фармакологическую стратегию (фармакологические технологии) регенеративной медицины;

2) тканеинженерные технологии (создание бесклеточных до этапа имплантации в организм конструкций).

Указанные направления являются наиболее перспективными исходя из совокупности существующих знаний в данной междисциплинарной области науки, социально-экономических факторов и законодательной базы. Это обстоятельство целесообразно учитывать при стратегическом планировании распределения инфраструктурного, финансового и прочих видов обеспечения между разными направлениями исследований в области регенеративной медицины и клеточных технологий.

Благодарности

Работа выполнена в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (мероприятие 1.1, 2 очередь) по теме «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в “Переход к персонализированной медицине, к высокотехнологичному здраво-

охранению, к технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)"», соглашение на субсидию № 14.601.21.0015.

Acknowledgements

The article was prepared within the Federal Target Program "Research and development in priority areas of development of scientific and technological complex of Russia for 2014–2020" on the topic "Development of the forecast of the implementation of the priority area defined by paragraph 20b "Transition to personalized medicine, high-tech health care, health-saving technologies, including through the rational use of medicines (especially antibacterial agents)", grant No. 14.601.21.0015.

Литература

1. Зюзьков Г. Н. Новое направление таргетной терапии в регенеративной медицине – «Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках» // Инноватика и экспертиза. 2018. Вып. 1 (22). С. 143–152. URL: http://inno-exp.ru/archive/22/143-152.pdf

2. Дыгай А. М., Зюзьков Г. Н. Клеточная терапия: новые подходы // Наука в России. 2009. Т. 169, № 1. С. 4–8. URL: http://naukarus.com/kletochnaya-terapiya-novye-podhody

3. Жукова Л. Г. Эволюция фармакотерапии злокачественных опухолей // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 80, № 6. Приложение. С. 7.

4. Petersen B., Niemann H. Advances in genetic modification of farm animals using zinc-finger nucleases (ZFN) // Chromosome Res. 2015. Vol. 23, no. 1. P. 7–15. DOI: https://doi.org/10.1007/s10577-014-9451-7

5. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined fac tors // Cell. 2006. Vol. 126, no. 4. P. 663–676. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024

6. Microenvironment-evoked cell lineage conversion: Shifting the focus from internal reprogramming to external forcing / J. Lin [et al.] // Ageing Research Reviews. 2013. Vol. 12, no. 1. P. 29–38. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.002

7. Yamanaka S., Blau H. M. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches // Nature. 2010. Vol. 465, no. 7299. P. 704–712. DOI: https://doi.org/10.1038/nature09229

8. Identification and classification of chromosomal aberrations in human induced pluripotent stem cells / Y. Mayshar [et al.] // Cell Stem Cell. 2010. Vol. 7. P. 521–531. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.07.017

9. Ben-David U., Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells // Nat Rev Cancer. 2011. Vol.11. P. 268–277. DOI: https://doi.org/10.1038/nrc3034

10. Основные свойства мезенхимных стромальных клеток из костного мозга доноров: поверхностные маркеры / Д. А. Свинарева [и др.] // Терапевтический архив. 2010. № 7. С. 52–56.

11. Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина» у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками из костного мозга донора / Н. А. Петинати [и др.] // Терапевтический архив. 2012. № 7. С. 31–34. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=18022396

12. Cutler C., Antin J. H. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review // Stem Cells. 2001. Vol. 19, no. 2. P. 108–117. DOI: https://doi.org/10.1634/stemcells.19-2-108

13. Кравченко Д. В., Новик Д. К., Шпудейко В. К. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в онкогематологии // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2013. № 2 (10). С. 6–12.

14. Wilkinson R., Wiedenheft B. A CRISPR method for genome engineering // F1000 Prime Reports. 2014. Vol. 6. P. 3. DOI: https://doi.org/10.12703/P6-3

15. CRISPR/Cas9 and TALENs generate heritable mutations for genes involved in small RNA processing of Glycine max and Medicago truncatula / S. J. Curtin [et al.] // Plant Biotechnol J. 2017. Vol. 35. P. 12857. DOI: https://doi.org/10.1111/pbi.12857

16. Merkert S., Martin U. Site-specific genome engineering in human pluripotent stem cells // Int J Mol Sci. 2016. Vol. 1, no. 7. P. 345–349. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms17071000

17. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation / G. M. Spaggiari [et al.] // Blood. 2006. Vol. 107. P. 1484–1490. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2775

18. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells / S. Schu [et al.] // J. Cell. Mol. Med. 2013. Vol. 16. P. 2094–2103. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01509.x

19. Изучение влияния интерферона гамма и интерлейкина 1 бета на экспрессию HLA-ABC, HLA-DR и ICAM-1 на мультипотентных мезенхимных стромальных клетках / Н. М. Капранов [и др.] // Гены & Клетки. 2017. Т. XII, № 3. С. 110–111.

20. Co-culturing of multipotent mesenchymal stromal cells with autological and allogenic lymphocytes / N. M. Kapranov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018. Vol. 164, no. 4. P. 146–152. DOI: https://doi.org/10.1007/s10517-018-4009-x

21. Baldari S., Di Rocco G., Piccoli M. Challenges and strategies for improving the regenerative effects of mesenchymal stromal cell-based therapies // Int J Mol Sci. 2017. Vol. 18, no. 10. pii: E2087. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18102087

22. Зюзьков Г. Н., Жданов В. В., Данилец М. Г., Мирошниченко Л. А., Удут Е. В., Дыгай А. М. Патент RU 2599289. Средства, стимулирующие регенерацию тканей. 2016. URL: http://www.fips.ru/Archive4/PAT/2016FULL/2016.10.10/DOC/RUNWC2/000/000/002/599/289/DOCUMENT.PDF

23. Lai R. C., Chen T. S., Lim S. K. Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease // Regen Med. 2011. Vol. 6, no. 4. P. 481–492. DOI: https://doi.org/10.2217/rme.11.35

24. Kordelas L., Rebmann V., Ludwig A.K. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. Leukemia. 2014. Vol. 28. P. 970–973. DOI: https://doi.org/10.1038/leu.2014.41

25. Стародубов В. И., Кузнецов С. Л., Куракова Н. Г. Исследовательские компетенции мирового уровня в области клинической медицины в Российской академии медицинских наук // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 6. С. 27–35.

26. Kuter D. J. New thrombopoietic growth factors // Blood. 2007. Vol. 109. P. 4607–4616. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-019315

27. Середенин С. Б., Гудашева Т. А. Патент RU 2410392. Дипептидные миметики нейротрофинов NGF И BDNF. 2011. URL: http://www.fips.ru/Archive/PAT/2011FULL/2011.01.27/DOC/RUNWC2/000/000/002/410/392/DOCUMENT.PDF

28. Mechanisms of regeneratory effects of baikal aconite diterpene alkaloids / G. N. Zyuz'kov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012. Vol. 153, no. 6. P. 847–851. DOI: https://doi. org/10.1007/s10517-012-1841-2

29. Mechanisms of psychopharmacological effects of alkaloid Z77 under conditions of brain ischemia / G. N. Zyuz'kov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol. 158, no. 6. P. 762–765. DOI: https://doi.org/10.1007/s10517-015-2856-2

30. Hirao M., Komori M., Nishida T. Clinical use of molecular targeted agents for primary small bowel adenocarcinoma: A multicenter retrospective cohort study by the Osaka Gut Forum // Oncol Lett. 2017. Vol. 14, no. 2. P. 1628–1636. DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2017.6290

31. Park C. K., Hur J. Y., Choi C. M. Efficacy of afatinib in a previously-treated patient with non-small cell lung cancer harboring HER2 mutation: case report // J Korean Med Sci. 2018. Vol. 33, no. 1. P. 7–12. DOI: https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e7

32. Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors / I. A. Schepetkin [et al.] // Mol Pharmacol. 2012. Vol. 81, no. 6. P. 832–845. DOI: https://doi.org/10.1124/mol.111.077446

33. Leonard W. J., O’Shea J. J. JAKs and STATs: biological implications // Ann Rev Immunol. 1998. Vol. 16. P. 293–322. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.293

34. Halpin D. M. ABCD of the phosphodiesterase family: interaction and differential activity in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. Vol. 3, no. 4. P. 543–561. DOI: https://doi.org/10.2147/COPD.S1761

35. Sengupta D., Waldman S. D., Li S. From in vitro to in situ tissue engineering // Ann Biomed Eng. 2014. Vol. 42, no. 7. P. 1537–1545. DOI: https://doi.org/10.1007/s10439-014-1022-8

36. Mallick K. K., Cox S. C. Biomaterial scaffolds for tissue engineering // Front. Biosci. 2013. Vol. 1, no. 5. P. 341–360. DOI: https://doi.org/10.2741/E620

37. Реконструкция уретры с помощью технологий тканевой инженерии / И. А. Васютин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. Т. 72, № 1. С. 17–25.

38. Exploitation of alloreactive NK cells in adoptive immunotherapy of cancer / L. Rigerri [et al.] // Cur Opin Immunol. 2005. Vol. 17, no. 2. P. 211–217. DOI: https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.01.007

39. CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? / A. Ghosh [et al.] // Leuk Lymphoma. 2017. Vol. 6. P. 1–12. DOI: https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393668

40. Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenges / C. L. Zhang [et al.] // Oncotarget. 2017. Vol. 8, no. 43. P. 75756–75766. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.20798

41. Odunsi K. Immunotherapy in ovarian cancer // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28, suppl. 8. P. 81–87. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx444

42. Aldous A. R., Dong J. Z. Personalized neoantigen vaccines: A new approach to cancer immunotherapy // Bioorg Med Chem. 2017. Vol. 17. P. 31220–31228. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.10.021

43. Andrews M. C., Wargo J. A. Cancer evolution during immunotherapy // Cell. 2017. Vol. 171, no. 4. P. 740–742. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.027

44. Di Lorenzo G., Ferro M., Buonerba C. Sipuleucel-T (Provenge®) for castration-resistant prostate cancer // BJU Int. 2012. Vol. 110 (2 Pt 2). E99–104. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10790.x

45. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma / J. Larkin [et al.] // N Engl J Med. 2015. Vol. 373. P. 23–34. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684

Дата поступления: 16.10.2018

References

1. Zyuz’kov GN. The new direction of targeted therapy in regenerative medicine is «the strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regenerative-competent cells». *Innovatics and Expert Examination.* 2018; 1(22):143-152. Available at: http://inno-exp.ru/archive/22/143-152.pdf (In Russ.)

2. Dygai AM, Zyuz’kov GN. Cell therapy: new approaches. *Science in Russia.* 2009; 169(1):4-8. Available at: http://naukarus.com/kletochnaya-terapiya-novye-podhody (In Russ.)

3. Zhukova LG. Evolution of malignant tumors pharmacotherapy. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018; 80(6):7. (In Russ.)

4. Petersen B, Niemann H. Advances in genetic modification of farm animals using zinc-finger nucleases (ZFN). *Chromosome Res.* 2015; 23(1):7-15. DOI: https://doi.org/10.1007/s10577-014-9451-7

5. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126(4):663-676. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024

6. Lin J, Li MR, Ti DD, Chen MX, Hao HJ, Zhao YL, Fu XB, Han WD. Microenvironment-evoked cell lineage conversion: Shifting the focus from internal reprogramming to external forcing. *Ageing Research Reviews.* 2013; 12(1):29-38. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.002

7. Yamanaka S, Blau HM. Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature.* 2010; 465(7299):704-712. DOI: https://doi.org/10.1038/nature09229

8. Mayshar Y, Ben-David U, Lavon N, Biancotti JC, Yakir B, Clark AT, Plath K, Lowry WE, Benvenisty N. Identification and classification of chromosomal aberrations in human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 2010; 7:521-531. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.07.017

9. Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11:268-277. DOI: https://doi.org/10.1038/nrc3034

10. Svinareva DA, Shipunova IN, Olshanskaya YV, Drize NI, Momotyuk KS, Savchenko VG. The basic properties of bone marrow mesenchymal stromal cells from donors: superficial markers. *Therapeutic Archive.* 2010; 7:52-56. (In Russ.)

11. Petinati NA, Kuzmina LA, Parovichnikova EN, Liubimova LS, Gribanova EO, Shipunova IN, Drize NI, Savchenko VG. Treatment of acute “graft versus host reaction” in patients after transplantation of allogenic hematopoietic cells by multipotent mesenchymal stromal cells from the bone marrow donor. *Therapeutic Archive.* 2012; 7:31-34. (In Russ.)

12. Cutler C, Antin JH. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: a review. *Stem Cells.* 2001; 19(2):108-117. DOI: https://doi.org/10.1634/stemcells.19-2-108

13. Kravchenko AI, Novik DC, Shpudeyko V. Hematopoietic stem cell transplantation in oncohematology. *Medical and Biological Problems of Life Activity.* 2013; 2(10):6-12. (In Russ.)

14. Wilkinson R, Wiedenheft B. A CRISPR method for genome engineering. *F1000 Prime Reports.* 2014; 6:3. DOI: https://doi.org/10.12703/P6-3

15. Curtin SJ, Xiong Y, Michno JM, Campbell BW, Stec AO, Čermák T, Starker C, Voytas F, Eamens AL, Stupar RM. CRISPR/Cas9 and TALENs generate heritable mutations for genes involved in small RNA processing of Glycine max and Medicago truncatula. *Plant Biotechnol J.* 2017; 35:12857. DOI: https://doi.org/10.1111/pbi.12857

16. Merkert S, Martin U. Site-specific genome engineering in human pluripotent stem cells. *Int J Mol Sci.* 2016; 1(7):345-349. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms17071000

17. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moret-ta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood.* 2006; 107:1484-1490. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2775

18. Schu S, Nosov M, O'Flynn L, Shaw G, Treacy O, Barry F, Murphy M, O'Brien T, Ritter T. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. J. *Cell. Mol. Med.* 2013; 16:2094-2103. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01509.x

19. Kapranov NM, Davydova YO, Galtseva IV, Petinati NA, Bigildeev AE, Drize NI, Kuzmina LA, Parovichnikova EN, Savchen-ko VG. Study of influence of interferon gamma and Interleukin 1 Beta on expression of HLA-ABC, HLA-DR and ICAM-1 on multipotent mesenchymal stromal cells. *Genes & Cells.* 2017; 12(3):110-111. (In Russ.)

20. Kapranov NM, Davydova YuO, Gal'tseva IV, Petinati NA, Bakshinskaitė MV, Drize NI, Kuz'mina LA, Parovichnikova EN, Savchenko VG. Co-culturing of multipotent mesenchymal stromal cells with autological and allogenic lymphocytes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018; 164(4):146-152. DOI: https://doi.org/10.1007/s10517-018-4009-x

21. Baldari S, Di Rocco G, Piccoli M. Challenges and strategies for improving the regenerative effects of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10):E2087. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18102087

22. Zyuz'kov GN, Zhdanov VV, Danilets MG, Miroshnichenko LA, Udut EV, Dygai AM. Patent RU № 2599289 "Tissue Regeneration Stimu-

lating Agents”. 2016. Available at: http://www.fips.ru/Archive4/PAT/2016FULL/2016.10.10/DOC/RUNWC2/000/000/002/599/289/DOCUMENT.PDF (In Russ.)

23. Lai RC, Chen TS, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease. *Regen Med.* 2011; 6(4):481-492. DOI: https://doi.org/10.2217/rme.11.35

24. Kordelas L, Rebmann V, Ludwig AK. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. *Leukemia.* 2014; 28:970-973. DOI: https://doi.org/10.1038/leu.2014.41

25. Starodubov VI, Kuznetsov SL, Kurakova NG. World level of competitiveness of national researches in the field of clinical medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 6:27-35. (In Russ.)

26. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood.* 2007; 109:4607-4616. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-019315

27. Seredenin SB, Gudasheva TA. Patent RU 2410392. Dipeptide mimetics of NGF and BDNF neurotrophins. 2009. Available at: http://www.fips.ru/Archive/PAT/2011FULL/2011.01.27/DOC/RUNWC2/000/000/002/410/392/DOCUMENT.PDF (In Russ.)

28. Zyuz’kov GN, Krapivin AV, Nesterova YuV, Udut EV, Miroshnichenko LA, Simanina EV, Chaikovskii AV, Zhdanov VV, Dygai AM. Mechanisms of regeneratory effects of Baikal aconite diterpene alkaloids. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012; 153(6):847-851. DOI: https://doi.org/10.1007/s10517-012-1841-2

29. Zyuz’kov GN, Suslov NI, Losev EA, Zhdanov VV, Udut EV, Miroshnichenko LA, Simanina EV, Povet’eva TN, Nesterova YV, Udut VV, Minakova MY, Zamoshchina TA, Dygai AM. Mechanisms of psychopharmacological effects of alkaloid Z77 under conditions of brain ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015; 158(6):762-765. DOI: https://doi.org/10.1007/s10517-015-2856-2

30. Hirao M, Komori M, Nishida T. Clinical use of molecular targeted agents for primary small bowel adenocarcinoma: A multicenter retrospective cohort study by the Osaka Gut Forum. *Oncol Lett.* 2017; 14(2):1628-1636. DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2017.6290

31. Park CK, Hur JY, Choi CM. Efficacy of afatinib in a previously-treated patient with non-small cell lung cancer harboring HER2 mutation: case report. *J Korean Med Sci.* 2018; 33(1):7-12. DOI: https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e7

32. Schepetkin IA, Kirpotina LN, Khlebnikov AI, Hanks TS, Kochetkova I, Pascual DW, Jutila MA, Quinn MT. Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors. *Mol Pharmacol.* 2012; 81(6):832-845. DOI: https://doi.org/10.1124/mol.111.077446

33. Leonard WJ, O'Shea JJ. JAKs and STATs: biological implications. *Ann Rev Immunol*. 1998; 16:293-322. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.293

34. Halpin DM. ABCD of the phosphodiesterase family: interaction and differential activity in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3(4):543-561. DOI: https://doi.org/10.2147/COPD.S1761

35. Sengupta D, Waldman SD, Li S. From in vitro to in situ tissue engineering. *Ann Biomed Eng.* 2014; 42(7):1537-1545. DOI: https://doi.org/10.1007/s10439-014-1022-8

36. Mallick KK, Cox SC. Biomaterial scaffolds for tissue engineering. *Front. Biosci.* 2013; 1(5):341-360. DOI: https://doi.org/10.2741/E620

37. Vasyutin IA, Ljundup AV, Vinarov AZ, Butnaru, Kuznetsov DV. Urethra reconstruction with tissue-engineering technology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017; 72(1):17-25. (In Russ.)

38. Rugerri L, Mancusi A, Capanni M, Martelli MF, Velardi A. Exploitation of alloreactive NK cells in adoptive immunotherapy of cancer. *Cur Opin Immunol.* 2005; 17(2):211-217. DOI: https://doi. org/10.1016/j.coi.2005.01.007

39. Ghosh A, Mailankody S, Giralt SA, Landgren CO, Smith EL, Brentjens RJ. CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? *Leuk Lymphoma.* 2017; 6:1-12. DOI: https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1393668

40. Zhang CL, Huang T, Wu BL, He WX, Liu D. Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Oncotarget.* 2017; 8(43):75756-75766. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.20798

41. Odunsi K. Immunotherapy in ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2017; 28(8):81-87. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx444

42. Aldous AR, Dong JZ. Personalized neoantigen vaccines: A new approach to cancer immunotherapy. *Bioorg Med Chem.* 2017; 17:31220-31228. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.10.021

43. Andrews MC, Wargo JA. Cancer evolution during immunothe-rapy. Cell. 2017; 171(4):740-742. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.027

44. Di Lorenzo G, Ferro M, Buonerba C. Sipuleucel-T (Provenge®) for castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2012; 110(2Pt2):E99-104. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10790.x

45. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373:23-34. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684

Submitted: 16.10.2018

Информация об авторе

Зюзьков Глеб Николаевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, ученый секретарь, заведующий лабораторией патофизиологии и экспериментальной терапии НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ (634034, Россия, г. Томск, ул. Нахимова, д. 1). ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0384-333X. Основным направлением научных исследований автора является изучение роли прогениторных клеток различных классов в развитии и разрешении патологических процессов и разработка подходов и средств для регенеративной медицины.

Information about the author

Gleb N. Zyuz'kov, Habilitation Degree in Medicine, Professor of the Russian Academy of Sciences, Scientific Secretary of the Institute, Head of the Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy (Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine), Tomsk National Research Medical Center (1 Nakhimova St., Tomsk 634034, Russia). ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0384-333X. The author's main area of research is the role of progenitor cells of different classes in the development and resolution of pathological processes and the development of approaches and tools for regenerative medicine.

Для цитирования: Зюзьков Г. Н. Перспективы практической реализации основных направлений исследований в области регенеративной медицины и клеточных технологий // Наука. Инновации. Образование. 2019. Т. 14, № 1. С. 42–69. DOI: https://doi.org/10.33873/1996-9953.2019.14-1.42-69

For citation: Zyuz'kov GN. The Foresight for Practical Realization of Research in Regenerative Medicine and cell technologies. *Science. Innovation. Education*. 2019; 14(1): 42-69. DOI: https://doi.org/10.33873/1996-9953.2019.14-1.42-69